

NUTRITIVE COMPOSITION BLENDED WITH OLIGOPEPTIDE OF L-GLUTAMINE

Patent Number: JP2119762
Publication date: 1990-05-07
Inventor(s): KOSEGI KOJI; others: 04
Applicant(s): MORISHITA PHARMACEUT CO LTD; others:
Requested Patent: JP2119762
Application: JP19880270557 19881025
Priority Number(s):
IPC Classification: A23L1/305
EC Classification:
Equivalents: JP2681121B2

Abstract

PURPOSE: To obtain the title novel composition containing unstable Gln without being restricted by pharmaceutics, showing excellent nutritive effects on various diseases, containing amino acids in a specific composition, by blending an essential amino acid with a nonessential amino acid and an L-Gln residue-containing oligopeptide.

CONSTITUTION: The aimed composition which is obtained by blending an essential amino acid with a nonessential amino acid and an oligopeptide selected from a dipeptide or a tripeptide containing L-glutamine residue, contains amino acids in a composition ratio shown by the table when the oligopeptide is calculated as amino acids, 0.11-7.5 weight ratio of branched-chain amino acids (L-leucine, L-isoleucine and L-valine) based on total amount of L-glutamine, 0.18-0.46 weight ratio of total amounts of the branched-chain amino acids based on total amounts of amino acids and 0.5-1.8 total amounts of nonessential amino acids based on total amounts of essential amino acids.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

⑪ 公開特許公報 (A) 平2-119762

⑤Int.Cl.⁵
A 23 L 1/305
// A 61 K 37/18

識別記号 庁内整理番号
8114-4B
8615-4C

⑪公開 平成2年(1990)5月7日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全8頁)

⑫発明の名称 L-グルタミンのオリゴペプチド配合栄養組成物

⑬特 願 昭63-270557

⑭出 願 昭63(1988)10月25日

優先権主張 ⑮昭63(1988)7月1日 ⑯日本(JP) ⑰特願 昭63-165500

⑰発明者 小瀬木 幸司	滋賀県甲賀郡水口町古城ヶ丘3-22
⑰発明者 塚本 善次	滋賀県神崎郡五個荘町川並715
⑰発明者 国場 幸史	滋賀県守山市金森町650-2
⑰発明者 柳沼 英哉	滋賀県甲賀郡甲西町三雲2030-89
⑰発明者 佐藤 誠	滋賀県守山市播磨田町166-40
⑰出願人 森下製薬株式会社	大阪府大阪市東区道修町4丁目29番地
⑰出願人 味の素株式会社	東京都中央区京橋1丁目5番8号

明細書

1. 発明の名称

L-グルタミンのオリゴペプチド配合栄養組成

物

2. 特許請求の範囲

(1) 必須アミノ酸、非必須アミノ酸、及びL-グルタミン残基を含むジペプチド若しくはトリペプチドから成る群から選ばれた少なくとも1種のオリゴペプチドを配合した組成物であって、該オリゴペプチドをアミノ酸に換算したとき、少なくとも下記アミノ酸を下記の組成範囲内で含有し、

アミノ酸	組成範囲
(g/全アミノ酸100g)	

L-イソロイシン	4.0 ~ 13.0
L-ロイシン	10.0 ~ 20.0
L-リジン	3.5 ~ 13.0
L-メチオニン	1.5 ~ 10.0
L-フェニルアラニン	3.0 ~ 10.0

L-スレオニン	3.0 ~ 11.0
L-トリプトファン	0.5 ~ 5.0
L-バリン	3.0 ~ 14.5
L-アルギニン	3.0 ~ 12.0
L-ヒスチジン	2.0 ~ 7.0
グリシン	2.0 ~ 12.0
L-アラニン	3.0 ~ 15.0
L-システィン	0 ~ 1.0
L-アスパラギン酸	0 ~ 4.0
L-グルタミン酸	0 ~ 7.0
L-グルタミン	5.0 ~ 40.0
L-プロリン	1.5 ~ 5.5
L-セリン	0.5 ~ 3.0
L-チロシン	0.1 ~ 5.0

L-グルタミン総量に対する分枝鎖アミノ酸(L-ロイシン, L-イソロイシン及びL-バリン)総量の重量比が0.11~7.50であり、アミノ酸総量に対する分枝鎖アミノ酸総量の重量比が0.18~0.46であり、必須アミノ酸総量に対する非必須ア

ミノ酸総量の重量比が 0.50 ~ 1.80 であることを特徴とする栄養組成物。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は栄養組成物、さらに詳しくは、レーグルタミン (Gln) のオリゴペプチドを含有し、各種疾患時の栄養補給に適したアミノ酸処方の、例えば輸液として用いる組成物に関する。

(従来の技術)

経静脈用アミノ酸輸液は、各種疾患時あるいは術前術後などにおいて、アミノ酸若しくは蛋白質を摂取する必要があるにもかかわらず、経口的に摂取できないか又は摂取量が不十分な場合の栄養補給を目的として広く利用されている。

経静脈的にアミノ酸を投与する場合、必須あるいは非必須アミノ酸を偏りなく補給することが生体での利用率を考えた場合極めて重要であることが知られている。すでに実用に供されているアミノ酸輸液は、特殊な病態以外の殆どのものがこの考えに基づいている。また、ある種のアミノ酸

- 3 -

D E 320678 ; (b) 必須アミノ酸研究 No.116, 24 (1987) ; (c) Surgical Forum 37, 56(1986)] .

しかしながら、上記(a) では、安定化した新しい輸液素材としてのアシル化Gln の使用を開示しているのみで、処方とその効果について詳細に検討したものではない。また(b) 、(c) で開示されている例は、市販されているアミノ酸輸液に不安定な結晶Gln を一定量加えて生物学的効果を検討したもので、実用化し得る処方は示されていない。

(発明が解決しようとする課題)

本発明の課題は、不安定なGln を製剤学的制約を受けずに含有し、且つ各種疾患時に優れた栄養効果を発揮する新しい処方のアミノ酸配合栄養組成物を提供することである。

(課題を解決するための手段)

Gln は血漿や筋内アミノ酸プール中に最も多く存在し、特に骨格筋中ではGln がアミノ酸プールの61%と半分以上を占めている。

レーロイシン、L-イソロイシン及びL-バリシンの分枝鎖アミノ酸 (BCAA) もGln と同様に

- 5 -

群については疾患時に極めて重要な役割を果たすことが知られている。

ところで非必須アミノ酸の一種である Gln については、未だ具体的に配合された輸液が開発されていない。これは、Gln が非常に不安定で分解し易く製剤学上の問題点があったこと、また、その生体内における役割が明確にされていなくて必要性が認められなかったことによる。そのため処方上の検討も殆どなされていないのが実状である。

しかしながら、最近疾患時のアミノ酸代謝に関する研究の急速な進歩により、Gln の重要性が明らかにされてきている。このGln の明らかにされている役割の主なものは、各種侵襲やストレス時の窒素平衡の改善、完全静脈栄養法 (TPN) 施行時の重篤な合併症である消化管粘膜萎縮の防止効果、創傷治癒効果や抗潰瘍効果等があり、Gln を配合したアミノ酸輸液が要望されている。

Gln を含有したアミノ酸輸液に関しては、すでにいくつかの実験的処方が開示されている [(a)

- 4 -

骨格筋に多量に含まれている。

さらにGln とBCAA は、エネルギー産生と窒素出納の改善にいずれも重要な役割を果たしており、代謝経路上も密接に関連していると考えられている。

したがって本発明者らは、各種疾患時に優れた効果を発揮するアミノ酸処方を組む上で、Gln の配合量とBCAA の配合量との間には特有の関係があるものと考え、製剤学的安定化とともに検討した。その結果、Gln の不安定性はオリゴペプチドとして用いることにより解決できること、またGln の効果をより有効にするためには、Gln とBCAAとの配合比率のみならず他のアミノ酸の配合比率とも相関性があることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち本発明は、必須アミノ酸、非必須アミノ酸、及びレーグルタミン残基を含むジペプチド若しくはトリペプチドから成る群から選ばれた少なくとも1種のオリゴペプチドを配合した組成物であって、該オリゴペプチドをアミノ酸に換算し

- 6 -

たとき、少なくとも下記アミノ酸を下記の組成範囲内で含有し、

アミノ酸	組成範囲
(g/全アミノ酸100g)	
レーアイソロイシン	4.0 ~ 13.0
レーロイシン	10.0 ~ 20.0
レーリジン	3.5 ~ 13.0
レーメチオニン	1.5 ~ 10.0
レーフェニルアラニン	3.0 ~ 10.0
レースレオニン	3.0 ~ 11.0
レートリプトファン	0.5 ~ 5.0
レーバリン	3.0 ~ 13.0
レーアルギニン	3.0 ~ 12.0
レーヒスチジン	2.0 ~ 7.0
グリシン	2.0 ~ 12.0
レーアラニン	3.0 ~ 15.0
レーシステイン	0 ~ 1.0
レーアスパラギン酸	0 ~ 4.0

- 7 -

レーグルタミン酸	0 ~ 7.0
レーグルタミン (Gln)	5.0 ~ 40.0
レーブロリン	1.5 ~ 5.5
レーセリン	0.5 ~ 3.0
レーチロシン	0.1 ~ 5.0

Gln 総量に対する BCAA 総量の重量比が 0.11 ~ 7.50 であり、アミノ酸総量に対する BCAA 総量の重量比が 0.18 ~ 0.46 であり、必須アミノ酸総量に対する非必須アミノ酸総量の重量比が 0.50 ~ 1.80 であることを特徴とする栄養組成物を提供するものである。

前記の「該オリゴペプチドをアミノ酸に換算したとき」とは、「該オリゴペプチドの配合量を完全に加水分解したとき生成する各アミノ酸量に換算したとき」を意味する。

本発明で用いられる Gln のオリゴペプチドとして、例えばグリシル-レーグルタミン (Gly-Gln)、レーアラニル-レーグルタミン (Ala-Gln)、レーロイシル-レーグルタミン (Leu-Gln)、レーアイソ

- 8 -

ロイシル-レーグルタミン (Ile-Gln)、レーバリル-レーグルタミン (Val-Gln)、レーフェニルアラニル-レーグルタミン (Phe-Gln)、レーリジル-レーグルタミン (Lys-Gln)、レーアルギニル-レーグルタミン (Arg-Gln)、レーヒスチジル-レーグルタミン (His-Gln)、レースレオニル-レーグルタミン (Thr-Gln)、レーメチオニル-レーグルタミン (Met-Gln)、レーチロシル-レーグルタミン (Tyr-Gln) 等のジペプチドあるいはグリシル-レーグルタミニル-グリシン (Gly-Gln-Gly)、グリシル-レーグルタミニル-レーアラニン (Gly-Gln-Ala)、レーアラニル-レーグルタミニル-グリシン (Ala-Gln-Gly)、レーアラニル-レーグルタミニル-レーアラニン (Ala-Gln-Ala)、レーロイシル-レーグルタミニル-グリシン (Leu-Gln-Gly)、レーロイシル-レーグルタミニル-アラニン (Leu-Gln-Ala) 等のトリペプチドを挙げることができる。これらのペプチドは、通常のペプチド合成法に従って製造できる。

本発明に係るアミノ酸及びオリゴペプチドは、

遊離型のみならず薬理学的に許容される塩、例えばナトリウム、カリウム等との金属塩、塩酸、硫酸等との無機酸塩若しくは酢酸、乳酸等との有機酸塩の形で使用することができる。また Gln 以外のアミノ酸は、薬理学的に許容される N-アシル誘導体やエステル誘導体あるいはオリゴペプチドとして用いてもよい。

本発明の栄養組成物は、輸液剤として使用する場合が多いが、経口投与が可能な患者に対しては、錠剤、顆粒剤あるいは細粒剤等の固形製剤として使用してもよい。何れの製剤も通常用いられている安定化剤や pH 調整剤あるいは賦形剤等を使用し、公知の方法に従って製造できる。

〔作用〕

Gln をオリゴペプチドとして用いたことから製剤学的に安定な Gln 成分含有のアミノ酸処方を組むことができた。本発明の処方すなわち栄養組成物は、TPN 施行時の合併症である消化管粘膜萎縮の防止をはじめ、各種疾患時に優れた栄養効果を発揮する。なお、本発明に係るオリゴペプチ

- 9 -

- 10 -

チドは生体に有効に利用される。

[実施例 1]

表 1 に示したアミノ酸組成物に Ala-Gln 24.2g を加え注射用蒸留水に加温溶解して全量を 0.99 ℥とし、次に酢酸水溶液で pH を 6.5 に調整した後、全量を 1 ℥とした。この水溶液を孔径 0.45 μ のメンブランフィルターで通過し、200 mL のガラス瓶に充填、窒素ガス置換後、密栓した。これを高圧蒸気滅菌することにより静脈投与用輸液を調製した。

なお、前記ジペプチドを各アミノ酸に換算すると、Ala 9.9 g、Gln 16.3 g になる。

表 1 アミノ酸配合量 (g)

Ile	7.6	Trp	1.1	Pro	4.2
Leu	10.8	Val	9.3	Ser	1.4
Lys	5.9	Arg	6.5	Tyr	0.3
Met	3.7	Asp	0.8	Gly	5.5
Phe	5.8	Glu	0.4		
Thr	6.3			His	4.2

-11-

[実施例 3]

表 3 に示したアミノ酸組成物に Gly-Gln 22.6 g を加え、以下実施例 1 と同様にして静脈投与用輸液を調製した。

なお、前記ジペプチドを各アミノ酸成分に換算すると、Gly 8.3 g、Gln 16.3 g になる。

表 3 アミノ酸配合量 (g)

Ile	7.5	Trp	1.1	His	4.0
Leu	10.8	Val	9.1	Pro	4.0
Lys	5.9	Ala	8.3	Ser	1.4
Met	3.7	Arg	6.0	Tyr	0.3
Phe	5.8	Asp	0.8		
Thr	6.3			Glu	0.4

[実施例 4～16]

表 4～6 に示したアミノ酸及とオリゴペプチドを混合し、以下実施例 1 と同様にして静脈投与用輸液を調製した。

(余白)

Lys: L-リジン, Met: L-メチオニン,
Phe: L-フェニルアラニン, Tyr: L-チロシン,
Trp: L-トリプトファン, Ala: L-アラニン,
Arg: L-アルギニン, Asp: L-アスパラギン酸,
Glu: L-グルタミン酸, His: L-ヒスチジン,
Pro: L-プロリン, Ser: L-セリン,
Thr: L-スレオニン, Gly: グリシン

[実施例 2]

表 2 に示したアミノ酸組成物に Ala-Gln 19.3 g、Ile-Gln 15.0 g、Val-Gln 5.9 g を加え、以下実施例 1 と同様にして静脈投与用輸液を調製した。

なお、前記 3 種のジペプチドを各アミノ酸成分に換算すると、Ala 7.9 g、Ile 7.6 g、Val 2.8 g、Gln 25.0 g になる。

表 2 アミノ酸配合量 (g)

Leu	10.8	Trp	1.1	His	4.0
Lys	6.0	Val	4.8	Pro	3.0
Met	3.7	Arg	6.0	Ser	1.4
Phe	5.3	Asp	0.8	Tyr	0.3
Thr	5.1	Glu	0.4	Gly	4.0

-12-

表 4 アミノ酸とオリゴペプチドの配合量 (g/ℓ)

	実施例 No.				
	4	5	6	7	8
Ile	0	0	15.3	0	0
Leu	13.1	21.0	12.9	18.0	12.9
Lys	4.5	10.0	7.1	7.1	7.1
Met	3.4	2.5	4.4	4.4	4.4
Phe	4.7	5.0	7.0	7.0	7.0
Thr	4.0	15.0	7.5	7.5	6.7
Trp	0.9	2.5	1.3	1.3	1.3
Val	6.3	4.4	11.2	3.3	5.7
Ala	0	5.0	0	7.1	0
Arg	4.3	10.0	8.0	8.0	7.0
Asp	0.6	1.0	1.0	1.0	1.0
Cys	0	1.0	0	0	0
Glu	0.3	2.0	0.5	0.5	0.5
His	2.3	5.0	5.0	5.0	4.0
Pro	2.3	5.0	5.0	5.0	4.0
Ser	1.0	2.5	1.7	1.7	1.5
Tyr	0.3	0.25	0.4	0.4	0.4

-13-

-14-

表4 (続)

	実施例 No				
	4	5	6	7	8
Gly	2.9	5.0	5.7	5.7	3.5
Orn	0	2.5	0	0	0
Tau	0	2.5	0	0	0
Ala-Gln	27.3	0	29.7	0	23.2
Ile-Gln	12.1	22.5	0	18.0	18.0
Val-Gln	13.1	17.9	0	16.6	7.1

表5 アミノ酸とオリゴペプチドの配合量(g/2)

	実施例 No				
	9	10	11	12	13
Ile	0	5.6	5.6	5.6	0
Leu	15.7	12.5	13.0	12.5	12.9
Lys	5.2	8.0	8.8	8.8	7.1
Met	3.0	3.1	3.5	3.5	4.4
Phe	5.0	5.0	9.4	9.4	7.0
Thr	5.0	5.0	6.5	6.5	7.5
Trp	1.0	1.3	1.3	1.3	1.3

- 15 -

- 16 -

表6 アミノ酸とオリゴペプチドの配合量(g/2)

	実施例 No				
	14	15	16	17	18
Ile	5.6	5.6	5.6	9.1	9.1
Leu	12.9	0	0	12.9	12.9
Lys	7.1	8.8	8.8	7.1	0
Met	4.4	3.5	3.5	4.4	4.4
Phe	7.0	9.4	9.4	7.0	7.0
Thr	7.5	6.5	6.5	7.5	7.5
Trp	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
Val	11.2	4.5	4.5	14.0	14.0
Ala	0	0	0	3.1	6.1
Arg	0	6.0	6.0	7.8	6.3
Asp	0.8	3.7	3.7	1.0	0.7
Cys	0	1.0	1.0	0	0
Glu	0.5	5.5	5.2	0.4	0.3
His	5.0	7.1	8.2	4.3	3.5
Pro	5.0	3.3	3.3	4.3	3.5
Ser	1.7	2.3	2.3	1.5	1.2
Tyr	0.4	0.4	0.4	0.3	0.3

- 17 -

表5 (続)

	実施例 No				
	9	10	11	12	13
Val	7.5	4.5	0	4.5	0
Ala	0	0	2.5	5.6	12.2
Arg	5.0	5.0	6.9	6.0	6.0
Asp	0.7	3.8	3.8	1.0	0.8
Cys	0	0	1.0	1.0	0
Glu	0.4	1.35	5.5	5.5	0.4
His	3.5	5.0	8.1	7.1	4.0
Pro	2.3	3.0	3.3	3.3	5.0
Ser	1.2	2.1	2.3	2.3	1.7
Tyr	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
Gly	3.3	2.3	10.7	0	5.0
Ala-Gln	33.5	29.7	9.1	0	0
Gly-Gln	0	0	0	33.4	0
Ile-Gln	14.4	0	11.1	0	18.0
Val-Gln	15.7	0	12.9	0	23.5

表6 (続)

	実施例 No				
	14	15	16	17	18
Gly	6.0	0	0	6.0	4.8
Ala-Gln	9.1	14.7	0	7.4	0
Gly-Gln	0	0	14.0	0	0
Arg-Gln	13.7	0	0	0	0
Lys-Gln	13.3	0	0	0	16.0
Leu-Gln-Gly	0	30.1	0	0	0
Leu-Gln-Ala	0	0	31.5	0	0

(試験例1)

体重 170~180g の SD 系雄ラットを用い、ラットの右外頸静脈にシリコンラバーカテーテルを留置し、完全静脈栄養法にて 1 週間輸液投与した。

投与した輸液は、糖、電解質、ビタミン及び微量元素は同一組成でアミノ酸組成のみ異なる輸液とした。アミノ酸は実施例 1, 2, 3, 4 及び 12 の輸液と下記表 7 に示した处方の比較液を使用した。

効果の検討は、小腸機能によって行ったが、その指標は空腸重量、空腸粘膜厚、空腸绒毛高、空

- 18 -

鰨粘膜DNAとした。結果を表8に示したが、比較液と比べ明らかな改善を確認することができる。

表7

アミノ酸及び オリゴペプチド	比較液 (g/l)		
	A	B	C
Ile	5.6	9.1	2.8
Leu	12.5	12.9	3.9
Lys	8.8	7.1	5.9
Met	3.5	4.4	2.4
Phe	9.4	7.0	1.7
Thr	6.5	7.5	3.6
Trp	1.3	1.3	1.3
Val	4.5	14.0	3.1
Ala	6.2	7.1	0.9
Arg	7.9	9.0	9.3
Asp	3.8	1.0	0
Cys	1.0	0	1.8
Glu	6.5	0.5	6.6
His	6.0	5.0	2.3
Pro	3.3	5.0	9.3

- 19 -

表7 (続)

アミノ酸及び ペプチド	比較液 (g/l)		
	A	B	C
Ser	2.2	1.7	8.2
Tyr	0.35	0.4	2.0
Gly	10.7	7.0	1.1
Gly-Ala-Gln	0	0	29.9
a 値	0	0	0.62
b 値	0.23	0.36	0.10
c 値	0.92	0.58	3.0

Gly-Ala-Gln: グリシル-レアラニル-レ-

グルクミン

a 値: BCAA 総量/Gln (ペプチドからアミノ酸に換算) (w/w)

b 値: BCAA 総量/アミノ酸総量 (ペプチドは各アミノ酸に換算) (w/w)

c 値: 非必須アミノ酸総量/必須アミノ酸総量 (w/w)

- 20 -

(試験例2)

一夜絶食した体重 160~170 g のSD系雄ラット(5匹/群)に5-フルオロウラシル(5-FU) 200 mgを経口投与し、小腸障害モデルを作成した。次に、麻酔下にて右外頸静脈にシリコンラバーカテーテルを留置し、完全静脈栄養法にて輸液を5日間投与した。輸液は、実施例2及び実施例3のアミノ酸輸液と表7に示した比較液Aを用いた。各輸液投与群について、栄養効果(体重の変化、累積窒素出納)と小腸機能の指標として空腸粘膜酵素活性(アルカリリフォスファターゼ活性、シュクラーゼ活性)を調べた。

結果を図1、図2及び表9に示したが、実施例2及び実施例3のアミノ酸輸液は、比較液Aと比べ、有意に優れた栄養効果と高い空腸粘膜酵素活性が認められた。

(余白)

表8 空腸についての各測定値

	空腸重量 (μg/cm)	空腸粘膜厚 (μm)	空腸粘膜毛高 (μm)	空腸粘膜DNA (μg/g)
実施例1	32.0 ± 0.3	0.51 ± 0.09	0.32 ± 0.08	127.0 ± 6.5
実施例2	34.0 ± 0.3	0.59 ± 0.08	0.38 ± 0.08	131.0 ± 9.9
実施例3	33.4 ± 0.4	0.57 ± 0.10	0.34 ± 0.07	129.0 ± 8.4
実施例4	34.5 ± 0.3	0.60 ± 0.09	0.36 ± 0.08	152.0 ± 10.8
実施例12	35.7 ± 0.7	0.61 ± 0.10	0.39 ± 0.06	155.0 ± 10.2
比較液A	25.0 ± 0.6	0.55 ± 0.11	0.29 ± 0.09	105.0 ± 8.1
比較液B	27.0 ± 0.5	0.53 ± 0.13	0.30 ± 0.05	118.0 ± 7.8
比較液C	25.2 ± 0.4	0.51 ± 0.12	0.28 ± 0.06	119.5 ± 7.4
無投与	50.1 ± 0.3	0.77 ± 0.10	0.67 ± 0.08	198.3 ± 9.8

- 21 -

- 22 -

表 9 空腸粘膜酵素活性

試験液	アルカリフォス ファターーゼ活性 (IU/cm)	シュ克拉ーゼ 活性 (IU/cm)
実施例 2	679 ± 349	15.3 ± 2.5
実施例 3	657 ± 310	14.6 ± 3.9
比較液 A	426 ± 242	9.4 ± 2.4
無投与	1050 ± 431	24.2 ± 2.9

〔発明の効果〕

本発明によれば、不安定なGlnを製剤学的制約を受けずに含有し、且つ各種疾患時に優れた栄養効果を発揮する新しい処方のアミノ酸配合栄養組成物を提供することができる。

4. 図面の簡単な説明

図1は、輸液投与した小腸障害ラットの体重増加量の推移を示し、図2は累積窒素出納を示す。

特許出願人 森下製薬株式会社

- 23 -

図 1

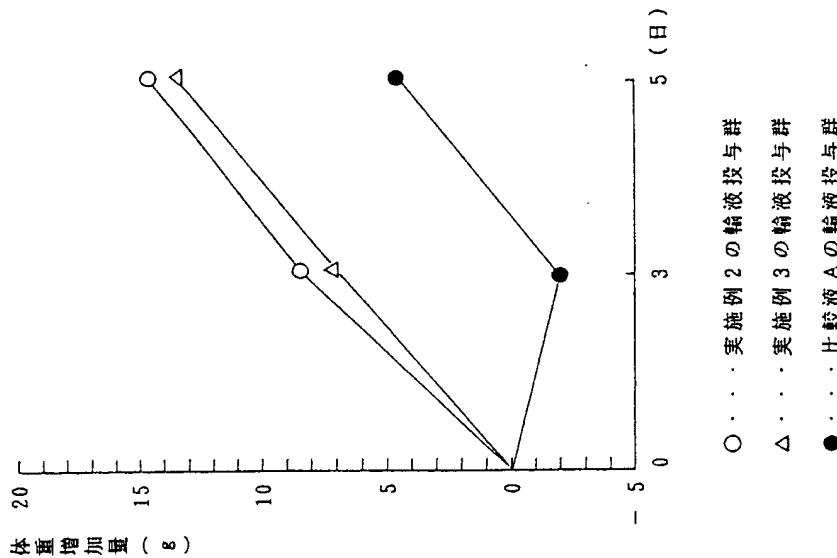
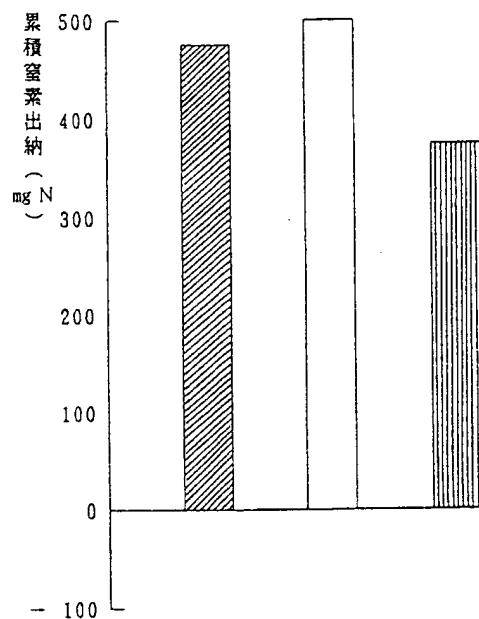


図 2



■ . . . 実施例 2 の輸液投与群

□ . . . 実施例 3 の輸液投与群

|||| . . . 比較液 A の輸液投与群